

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1936

THÈSE
POUR LE

N°

111

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR Nicim Mairoff BERAKA

Né le 21 Juillet 1910 à Kustendj, Bulgarie

8

LES ACCIDENTS SANGUINS DE LA CHRYSOTHERAPIE

(étude chimique, pathogénique et thérapeutique)



Président : M. TANON

EDITIONS JEL
16, Rue Ernest-Cresson
PARIS
1936

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR Nicim Mairoff *Beraka*

Né le 21 Juillet 1910 à Kustendif, Bulgarie

LES ACCIDENTS
SANGUINS
DE LA CHRYSOTHERAPIE

(étude chimique, pathogénique et thérapeutique)



Président : M. TANON

ÉDITIONS JEL
16, Rue Ernest-Cresson
PARIS
1936



Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESCREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-
	LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Clinique médicale	Marcel LABBÉ
	LEREBOULLET.
Hygiène et clinique de la première enfance	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GOUGEROT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux	LEMIERRE.
Clinique des maladies infectieuses	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	MARION.
Clinique urologique	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	N...
Clinique gynécologique	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	OMBRÉDANNE.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MULON.
	HOVELACQUE.
	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	MOCQUOT.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
ARNARD Etienne.	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
NARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Y	Neurologie et Psychiâ-	Mlle J. LÉVY . .	Pharmacologie.
MULIN.	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	
ABROL		MOREAU.	Pathologie médicale.
THALA		MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
OCQ	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
LLIARD.	Histologie.	OBERLING	Anatomie Pathologique.
LAJOUANINE .	Pathologie médicale.	QUENU	Pathologie chirurgicale.
NEVALLIER . .	Physique.	PIÉDELIÈVRE..	Médecine légale.
OGNON	Pathologie médicale.	PORTES	Obstétrique.
ONZELOT . . .	Urologie.	RICHET	Pathologie expérimentale.
ASTINEL	Parasitologie.	SANNIÉ	Chimie biologique.
ATELLIER . . .	Bactériologie.	SÉNÈQUE	
ALLIARD. . . .	Pathologie chirurgicale.	TROISIER	
E GAUDART D'ALLAINES. .	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY	
AYET	Physiologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
ROUD	Histologie.	PASTEUR - VAL	
AGUENAU . . .	Pathologie médicale.	LERY-RADOT . .	
ALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	VELTER	
UGUENIN	Pharmacologie.	VIGNES	Obstétrique.
ANNON	Anatomie pathologique.	WILMOTH	
AZARD	Hygiène.	ECALLE	
BBÉ (Henri)	Chimie biologique.		
COMME	Obstétrique.		
NTUÉJOUL . . .	Obstétrique.		
tin BESANÇON..	Hydrologie.		

II Agrégés rappelés à l'exercice

pour le service des examens

GLAVE	NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
SQUET	LEROUX	

— AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

GRAMI	Clinique médicale.	GUÉNIOT	Anatomie pathologique.
BERTIN		LÉVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
LULÉ		LE LORIER	
HIRAY		METZGER	
SSET		SCHWARTZ	
VOIR		MOURE	
AN			
DENAT			
EITZ-BOYER . .			

V. — CHARGES DE COURS

AILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
EY	Stomatologie.
DOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
EILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions
ses dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées
me propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
mprobation.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS TANON,

*Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris,
Professeur de Médecine Coloniale,
Conseiller technique du Ministère de la Santé Publique,
Inspecteur général des services techniques
d'Hygiène à la Préfecture de Police,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.*

Hommage de notre vive reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MES MAITRES
DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

INTRODUCTION

L'enthousiasme primitif qui succéda à la découverte du médecin danois Möllgaard a fait place à une période de critiques et ceci pour de multiples raisons :

- 1) La chrysothérapie n'est pas spécifique,
- 2) Son action est inconstante,
- 3) Des accidents graves peuvent survenir au cours de son application.

La précision des indications et des contre-indications des sels d'or dans le traitement de la tuberculose leur ont valu un regain de nouveauté. Administrés isolément ou simultanément avec d'autres traitements, ils sont d'une utilité incontestable.

Aussi, il nous a semblé intéressant de réunir les documents concernant les accidents sanguins de la chrysothérapie, — une étude d'ensemble pouvant éclairer les essais de prophylaxie.

Nous étudierons donc successivement la clinique, l'hématologie, l'étiologie, la pathogénie, la prophylaxie et le traitement de ces accidents.

Qu'il nous soit permis, avant d'aborder ce travail, d'adresser notre gratitude à Monsieur le Professeur Tanon qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider à sa présentation.

EXPÉRIMENTATION

Des épreuves expérimentales ont été pratiquées pour élucider tant soit peu le mécanisme d'action des sels d'or.

Ainsi il a été démontré l'effet des sels d'or sur la coagulabilité sanguine. Raponsky étudie l'action de l'allochrysine en solution à 5 % d'abord, 10 % ensuite, sur le sang in vitro, et conclue: « De tous les anticoagulants connus jusqu'à présent, les sels d'or paraissent donner les meilleurs résultats pour l'incoagulabilité sanguine. » L'allochrysine permet d'obtenir un sang parfaitement incoagulable avec une sédimentation sans défauts, un décollement aussi rapide que net du plasma et des sédiments sans accrochage, avec grand tassement des éléments figurés et aucun encrassement des parois du tube.

Cottard a fait une étude expérimentale de l'action des différents sels d'or sur le sang (allochrysine, crisalbine, myochrysine, solgénol et autres) sur des lapins en bonne santé.

Dans une première série, il emploie des doses subtoxiques : les globules rouges accroissent en nombre; il en est de même des globules blancs (8.000 à 11.000).

Dans une deuxième série : doses moyennes répétées un certain nombre de fois; polyglobulie modérée mais temporaire, cessant avec les injections, et légère

leucocytose.

Dans une troisième série : doses moyennes longtemps prolongées : polyglobulie durant 6 à 10 semaines, puis rétrocede ; leucocytose d'abord légère durant trois mois.

L'auteur invoque une excitation du reste des organes hémopoïétiques du fait de la présence d'une part d'hématies nucléées, d'autre part de cellules d'irritation de la série blanche.

Ces expérimentations donnent donc des résultats ne concordant pas avec les données cliniques.

Enfin, Germer, Kurt, ont démontré l'action néfaste des sels d'or sur les plaquettes sanguines.

L'expérimentation portait sur 16 malades : abaissement de 50 % environ après chaque injection indépendamment de la dose et de l'état général.

La chute commence deux heures après l'injection et dure 24 à 48 heures en moyenne.

CLINIQUE ET HÉMATOLOGIE

Les sels d'or peuvent engendrer essentiellement trois syndrômes hématologiques.

1) Les syndrômes agranulocytaires purs ou presque purs.

2) L'aleucie hémorragique de Franck.

3) Les syndrômes hémorragiques.

Accessoirement :

1) Un cas de leucémie aiguë a été signalé.

2) Des variétés frustes que seul l'examen hématologique est capable de dépister.

I. — Les syndrômes agranulocytaires

Ce sont les cas les plus fréquents.

Nous avons cité ailleurs les auteurs qui en ont rap-

porté des observations.

Cliniquement se trouve réalisé : l'angine et le syndrome infectieux, angine ou plutôt manifestation bucco-pharyngée avec signes fonctionnels marqués : dysphagie extrême, haleine fétide, la voix nasonnée dominant la scène. Localement, on est frappé par la rougeur vineuse, l'œdème diffus atteignant tout le bucco-pharynx et en particulier le cercle lymphatique de Waldeyer. Sur cet aspect initial se greffe bientôt un processus pseudo-membraneux dont on connaît la difficulté diagnostique souvent malaisée avec la diphtérie où un processus ulcéro-nécrotique qui est habituellement généralisé tel qu'en témoigne certaine vérification anatomique.

Le syndrome **infectieux** est fait d'une fièvre à 39-40° avec des **phénomènes** ataxo-adiynamiques. C'est à l'examen **hématologique** que revient la tâche de trouver l'explication de ces phénomènes cliniques, la notion de traitement aux sels d'or permet de remonter d'emblée à la cause.

Il y a sidération des globules blancs : les leucocytes baissent à un taux de 3.000 à 2.500 et au-dessous, la **formule** blanche montre une inversion dans l'aspect. prenons un exemple au hasard (obs. de Jacob et Donady) :

leuco 1.000 polynucléaires : 1 %
mononucléaires : 70
lymphocytes : 27
éosinophiles : 1
basophiles : 1

Donc : lymphocytose et mononucléose relatives et hypogranulocytose pouvant aller jusqu'à l'agranulo-

cytose absolue.

Parfois le tableau hématologique se résume en cette atteinte des éléments de la série blanche.

Une agranulocytose pure est alors réalisée, en tout comparable à la maladie de Schultz, c'est rare. Le plus souvent, il s'y surajoute une atteinte légère des hématies :

3 millions à 3 millions 500.000 ;

Une hypoplaquettose,

Des stigmates de la série hémogénique, syndrômes agranulocytaires, formes de passage à l'alcémie hémorragique de Franck que réalise parfois l'administration des sels d'or.

II. — Alémie hémorragique de Franck

Aux signes cliniques de l'agranulocytose : fièvre, manifestations bucco-pharyngées, se surajoutent :

1) Un syndrome anémique : pâleur des téguments, des muqueuses qui frappe de prime abord.

2) Un syndrome hémorragique : épistaxis, gingivorragie, voire même hémoptysie qui pose des problèmes diagnostiques avec une hémoptysie de la tuberculose pulmonaire.

A l'exemple hématologique on est frappé par l'atteinte ou l'aplasie de tous les éléments du sang :

1) anémie considérable: 1.800.000 (Jacquelin, Allanic);

1.600.000 (Amcuille, Kudelski, Joseph).

C'est une anémie de type aplastique sans hématies nucléées, sans poikilocytose, polychromatophilie et anisocytose, avec un taux d'hémoglobine à 60 %.

2) Une sidération des éléments de la série blanche : un exemple (Allanic et Jacquelin).

Leucocytes 1650 ainsi répartis :

Poly : 58 %,

Lympho : 7,

Mono : 35.

3) L'atteinte des globulins avec stigmates d'hémogénie.

Ameuille, Kudelski, Joseph donnent pour un de leurs malades des chiffres d'hypoplaquettose suivants 150.030, les plaquettes baissent à 42.140 pour remonter à 54.800 au moment de la mort.

Donc hypoplaquettose importante.

Les stigmates sanguins sont les suivants : un temps de coagulation normal ; par contre, une élévation du temps de saignement et une irrétractilité du caillot.

Des exemples : Ameuille, Kudelski et Joseph :

T. de coagulation normal,

T. de saignement à 6'30",

Jacquelin et Allanic :

T. de coagulation normal à 9',

T. de saignement à 6'30".

Caillot rétractile, pas de sédiments, pas de redissolution secondaire du caillot.

III. — Les accidents hémorragiques

Ce sont les accidents les plus fréquents qu'engendrent les sels d'or.

Toute la gamme d'accidents hémorragiques a pu être réalisée. Depuis l'épistaxis et l'hémoptysie jusqu'aux hémorragies généralisées : cutanées et viscérales avec anémie grave. Aussi l'examen hématologique montre des stigmates plus ou moins nets de la série hémogénique.

De toutes façons il n'y a pas de perturbation de la

série blanche ; l'anémie, lorsqu'elle existe, est secondaire à la perte de sang par les multiples hémorragies.

Aussi dans un cas de P.-E. Weil et J. Bousser.

Le T. de saignement monte à 25',

Le T. de coagulation est lui aussi élevé : 17' et 20' (hémophilo-hémogénie),
avec traces de sédimentation, pas de rétractilité du caillot, signe du lacet positif.

IV. — La leucémie aiguë a été rapportée par Coste, sans cependant que l'auteur ait pu donner la confirmation de l'examen hématologique.

Cliniquement : le malade présente :

1) Une éruption purpurique siégeant sur le tronc, l'abdomen et les membres, éruption faite de pétéchies et de taches plus volumineuses.

2) Une érythrodermie desquamative de la face.

3) Une stomatite et une angine diffuse accompagnée de troubles fonctionnels.

4) Température à 40°.

On pense à une agranulocytose, mais la mort survient brutalement et l'examen hématologique ne peut être fait dans les conditions favorables.

On prélève du sang à la pipette ; voici le résultat de l'examen :

Très grand nombre d'éléments blancs, 4 à 8 par champs microscopiques.

Résultat de l'hémogramme :

Cellules indifférenciées : 38.

Cellules illisibles paraissant se rapprocher des cellules-souches : 28.

Monocytes : 15.

Lymphocytes : 5.

Cellules de Türck : 6.

Myélocytes neutrophiles : 2.

Cellules de Rieder : 1.

Polynucléaires neutrophiles : 1.

Polynucléaires éosinophiles : 0,5.

Hématies nucléées : 1 %.

Tout fait penser devant ce tableau à une leucémie à cellules indifférenciées.

Ce cas est intéressant car il est isolé dans la littérature et à cause des rapports qui unissent la leucémie aiguë à l'agranulocytose.

V. — Restent enfin à signaler des syndrômes frustes que seul l'examen hématologique, fait systématiquement au cours de la chrysothérapie, dépiste. Il peut s'agir du début d'une forme plus grave, que le traitement peut juguler.

Beaucoup d'auteurs insistent sur les poussées d'éosinophilie à 6, 8, 10 et 11 % (Jullien).

Parfois on révèle une baisse du nombre des globules rouges, une légère hypoplaquettose, une ébauche d'inversion de la formule blanche.

PATHOGÉNIE

Quel est le mécanisme qui, au cours de la chrysothérapie, engendre ces multiples accidents sanguins ?

Autrefois, on admettait deux mécanismes :

1) L'intoxication tuberculinique, défendue par les auteurs danois (Holgar, Möllgaard, Knud, Secker). Il y aurait lyse du bacille de Koch, bactériolyse amenant une mise en liberté des toxines ou mieux d'endotoxines incluses dans le corps microbien.

Cette conception est basée sur plusieurs notions :

a) Chez le cobaye tuberculisé la mort se produit avec des doses d'hyposulfite d'or non nocives chez un cobaye sain.

b) Chez les animaux de laboratoire, les sels d'or engendrent des lésions analogues à celles que peut provoquer l'injection de tuberculine.

c) Il existe exceptionnellement, il est vrai, des syndrômes sanguins (et en particulier des agranulocytoses) chez des tuberculeux non traités par les sels d'or (Troisier).

2) A cette conception d'intoxication tuberculinique, les auteurs français opposent la notion d'intoxication métallique.

Ces accidents peuvent se voir chez des malades non tuberculeux traités par les sels d'or :

Syphilis (Fournier, Mollaret) ;

Blennorragie ;

Rhumatisme chronique (Achard) ;

Psoriasis (Nicolas, Lebeuf).

Des accidents tout à fait identiques sont provoqués par d'autres sels (sels d'arsenic, de mercure, de bismuth).

La banalité du syndrome agranulocytaire, l'absence de réaction tuberculeuse spécifique au niveau des ulcérations, la torpidité des lésions pulmonaires, sont autant d'arguments contre l'action de l'endotoxine tuberculeuse (Flandin, Escolier, Sassier, Joly).

Au moment de la constitution du syndrome anémique, tous les procédés d'investigation demeurent négatifs et l'absence d'hypertrophie splénique et ganglionnaire semble écarter toute hypothèse de généralisation tuberculeuse du système hémopoïétique (Jac-

quelin et Allanic).

Enfin Calmette, Boquet et Nègre ont montré qu'in vitro les sels d'or sont peu toxiques pour les bacilles de Koch ; il n'y a pas de lyse, ni libération de substances spécifiques.

*
**

Actuellement la notion d'intoxication tuberculini-que est écartée par presque tous les auteurs.

Quoique d'accord sur l'action de l'atome métallique de l'or, les opinions diffèrent quant au mode d'action. On discute le mécanisme d'intolérance, d'intoxication, de saturation, de biotropisme.

a) Pour certains (Chevallier) sans nier la possibilité d'un phénomène d'intolérance ou de biotropisme, le plus souvent les accidents seraient d'ordre purement toxique, ainsi qu'en témoigne leur précocité, l'association d'autres manifestations de l'intoxication métallique.

Cette intoxication frappe isolément les éléments du sang : globules rouges, blancs, plaquettes, d'où : anémie, agranulocytose, hypoplaquettose ; on a à la fois tous les éléments réalisant alors : l'aleucie hémorragique de Franck.

Les éléments sanguins peuvent être frappés à n'importe quelle étape de leur cycle d'évolution : à l'origine, myélophtisie ; au moment de leur passage dans le sang, inhibition de la « l'Ausschwemmung mechanismus » des auteurs allemands. (L'étape sanguine — hémolyse — n'a pas été signalée pour les accidents sanguins.)

b) Nombreux sont ceux qui voient à l'origine de ces accidents un phénomène d'intolérance.

Franck, dans son admirable travail sur l'intolérance, phénomène qu'il rapproche de l'anaphylaxie expérimentale, décrit à côté :

De l'intolérance aux albuminoïdes (maladie sérique) ;

De l'anaphylaxie digestive ;

De l'intolérance diathermique,
une intolérance médicamenteuse aux cristalloïdes (dont l'exemple est l'intolérance aux arséno-benzènes, aux sels d'or).

Sur les quatre cas publiés par P.-E. Weil et Brusser, les phénomènes d'intolérance se sont manifestés trois fois :

Dans un cas : asthme, rhume des foins et urticaire ; deux intra-dermo-réactions à la crisalbine ont déclenché une épistaxis.

Dans un autre cas, une intra-dermo-réaction positive alors.

Dans un troisième cas : cuti-réaction positive alors.

P.-E. Weil et Brusser concluent : « Ces accidents hémorragiques rentrent donc dans l'intolérance acquise ou idio-syncrasique, le terrain hémogénique explique l'allure hémorragique de ces manifestations d'intolérance. »

Pour Jullien, ces phénomènes d'intolérance se manifestent parfois par une poussée uniquement éosinophilique dont nous avons vu la signification et les modalités.

La notion d'aptitude réactionnelle est renforcée par les arguments suivants :

a) Les sels d'or n'engendrent que très rarement les accidents sanguins.

b) Les sels d'or, loin d'être toujours nocifs pour les éléments cellulaires du sang, agissent parfois paradoxalement d'une manière favorable sur ces éléments. — Ainsi on a publié en Allemagne trois observations de guérisons obtenues par le volganol A (composé aromatique à 5 % d'or) dans des agranulocytoses aiguës (Bix, Flechseder et Lande).

Pour Flandin, Escotier, Sossier et Joly, il s'agirait là d'une intolérance et non d'un phénomène purement toxique, car les accidents éclatent à des doses infra-toxiques ; ils apparaissent tardivement (à la troisième semaine) ; il s'agit le plus souvent d'une agranulocytose sans caractères spécifiques.

c) Millian invoque un phénomène biotropique dans l'action des sels d'or.

Ses arguments en faveur de ce mécanisme sont : l'agranulocytose de Schültz de cause infectieuse ; l'analogie avec les phénomènes réalisés par les arsénobenzènes ; l'existence d'une agranulocytose provoquée par une septicémie à staphylocoques ; le fait que dans un cas la continuation de sels d'or a amené la guérison des accidents engendrés par eux (Conte) ; l'injection de sels d'or chez un sujet normal et chez le lapin ne provoque aucun incident (Weil).

Et Millian de conclure : « Il nous paraît impossible après toutes ces constatations de continuer à appeler toxiques cette catégorie d'accidents et il est vraisemblable qu'il s'agit là comme ailleurs du réveil d'un syndrome infectieux fait de biotropisme. »

Cette hypothèse est d'importance primordiale, car pratiquement elle montrerait l'inefficacité de la thérapeutique anti-toxique et qu'indépendamment de la

cure symptomatique anti-hémorragique, les anti-infectieux sont les médicaments de choix.

Angeras et Guinsbourg invoquent de même le réveil d'infection latente par les sels d'or (phénomène biotropique) car ils ne trouvent pas dans leur cas des signes d'intolérance à cause du début brutal, de l'hyperthermie (comme d'ailleurs dans le cas de Donady, Jacquelin et Allanic).

Ameuille et Braillon estiment que le biotropisme de Millian a en sa faveur : l'évolution aiguë des accidents, la curabilité des agranulocytoses par les sels d'or ; mais, contre lui : la négativité des hémocultures.

A cette occasion un problème se pose : l'infection, si infection il y a, est-elle conséquence ou cause de l'agranulopoïèse ? C'est un problème qui a été soulevé pour tous les syndrômes sanguins (agranulocytose, anémie pernicieuse, purpura, aleucie hémorragique) qui s'accompagnent de phénomènes infectieux.

Pour certains, la granulopénie est primitive et l'infection déclenchée par l'administration des sels d'or se développe d'autant mieux que manquent les armes habituelles dont dispose l'organisme pour la défense contre l'invasion microbienne — le polynucléaire neutrophile.

Pour d'autres, l'infection est la première en date : elle serait la cause-mère de la sidération des éléments du sang.

d) Un dernier mécanisme doit être invoqué, mais qui n'est valable que pour certaines formes spéciales d'accidents sanguins — c'est le mécanisme de satu-

ration.

Ce sont des phénomènes qui viennent clôturer un traitement et semblent témoigner du refus de l'organisme à supporter de plus grosses doses *d'une médication sans doute accumulée dans bien des viscères.*

Nous avons vu comment ses manifestations se présentent cliniquement et la valeur diagnostique du taux de l'urée du sérum.

e) Enfin nous serions incomplets si nous ne mentionnions pas les discussions que peut susciter ce cas curieux de leucémie aiguë post-chrysothérapique.

On invoque une action excitante de la moëlle, les éléments sanguins restant cependant à l'état embryonnaire — car ailleurs nous allons discuter la place nosologique qu'occupe cette leucémie (d'ailleurs exceptionnelle — un seul cas) et sa parenté morbide et hématologique avec les agranulocytoses.

PROPHYLAXIE

Les mesures de prophylaxie se forment à partir de nos connaissances d'étiologie et de pathogénie. — L'incertitude qui plane sur ces deux chapitres encore mal connus de la chrysothérapie explique que la prophylaxie ne soit pas établie d'une façon formelle et que sa valeur n'est qu'inconstante.

Néanmoins, tous les auteurs qui ont publié des observations concernant ces accidents ont conseillé la prudence et les mesures qui semblent capables d'éviter leur éclosion.

*
**

Un examen attentif (clinique, radiologique, hématologique) s'impose avant l'institution de la chrysothérapie. Cet examen permet ainsi de formuler les

contre-indications des sels d'or :

1) On ne fera pas de sels d'or dans la tuberculose ulcéro-caséifiante à tendance extensive pour peu que les lésions aient déjà pris une certaine étendue et aient donné lieu à des signes généraux d'imprégnation bacillaire accentuée (Jacquelin). On doit donc, dans tous les cas, apprécier par les examens cliniques et radiologiques la part de la caséification et plus cette part est grande moins est indiquée l'aurothérapie.

2) Il est formellement contre-indiqué d'instituer la chrysothérapie chez les vieillards.

3) Pas de sels d'or non plus lorsque l'examen révèle :

a) Un terrain arthritique de déséquilibre humoral se manifestant par une tendance à l'asthme, au rhume des foins, à l'eczéma, à l'urticaire.

b) Des troubles intestinaux (entérites banales de tuberculose intestinale).

c) L'amylose rénale, voire même une albuminurie simple.

d) Surtout l'insuffisance hépatique : soit manifeste, soit fruste et à déceler par les épreuves biologiques.

Toutes les contre-indications cherchent à éviter n'importe quel accident de la chrysothérapie (intolérance, réaction focale, saturation, aggravation de la tuberculose).

Mais on précisera avant tout le terrain sanguin de ces malades, c'est-à-dire l'importance de la numération globulaire, de la formule leucocytaire, des temps de saignement et de coagulation.

Lorsque la chrysothérapie se voit indiquée, la prudence s'impose au cours du traitement.

Un traitement aux sels d'or ne saurait être conduit à la légère.

Quoique l'importance de la dose ne puisse être incriminée dans la détermination des accidents, la plupart des auteurs conseillent : la progression lente, les injections hebdomadaires, les doses modérées, les doses totales faibles.

Au cours du traitement on pratiquera :

1) Des numérations globulaires : tous les mois ou plusieurs fois par mois. Une anémie, une leucopénie, une hypoplaquettose sont des signes d'alarme.

2) La formule leucocytaire doit toujours être établie. Julien a insisté sur de véritables ébauches de neutropénie avec lymphocytose.

Souvent les accidents sont précédés de poussées d'éosinophilie (pour Julien de 20 à 38 %).

Nous avons vu la fréquence de cette éosinophilie qui constitue la forme fruste, voire latente des accidents sanguins de la chrysothérapie, mais qui peut n'être qu'un stade initial, d'où la nécessité de suspendre la thérapeutique à son apparition.

3) Le signe du lacet a une valeur primordiale, mais sa recherche et son interprétation sont souvent élicates.

Il faut laisser le lien en place au moins 7 minutes, il faut rechercher les pétéchies quelques minutes après l'enlèvement du lien, les recherches avec une loupe à cruse de leurs dimensions minimales. « Le signe du lacet, dit Julien, qui devrait être utilisé sur une plus large échelle, nous a paru refléter l'état de

la fragilité vasculaire et nous avons pu suivre ses variations à mesure que le malade s'améliorait. »

4) La recherche du temps de coagulation, du temps de saignement et de la rétractilité du caillot permettront de déceler à temps un trouble de la crase sanguine.

5) On a essayé aussi des épreuves biologiques — réaction de sensibilisation :

Cutiréaction,

Intradermo-réaction,

Recherche de précipitines.

P.-E. Weil rapporte le cas où une intradermo-réaction aux sels d'or a pu déclencher une épistaxis abondante chez un malade qui venait de guérir d'un accident hémorragique consécutif aux sels d'or.

Cependant le même auteur signale qu'au cours du traitement chez ses malades les cuti et intradermo-réactions ont été négatives; la recherche de précipitines dans le sang du malade pour la crisalbine est restée vaine.

On voit donc la multiplicité des épreuves qu'il faut mettre en œuvre pour surveiller l'équilibre hémo-leucocytaire et la crase sanguine pour éviter les accidents.

**

Mais la surveillance hématologique n'est pas la seule; il faut aussi surveiller cliniquement ces malades. On pourra ainsi dépister des stigmates cliniques d'alarme. La surveillance clinique des réactions après chaque injection semble encore être le meilleur guide (Ameuille, Braillon).

Il y a des signes d'emblée évocateurs : la pâleur,

l'angine, le purpura, les hémorragies diverses. D'autres n'évoquent pas d'emblée l'idée d'un trouble sanguin: ce sont le clocher thermique, les troubles digestifs, le prurit, les érythèmes, l'ictère, l'albuminurie. Ces troubles commandent les examens hémo-leucocytaires qui confirment la nécessité de suspendre la thérapeutique pour éviter l'éclosion d'accidents encore plus graves.

*
**

Enfin vers la fin d'une série, c'est la recherche des stigmates de la saturation qui s'impose.

Il y a des signes cliniques: l'inappétance, la langue saburrale, l'état nauséux, la diarrhée; ils commandent le dosage de l'urée sanguine et souvent cette seule épreuve commande l'arrêt immédiat des sels d'or.

*
**

Dans tous les cas, lorsqu'un stigmate quelconque, colinique, humoral ou hématologique a commandé l'arrêt de la thérapeutique, une médication s'impose pour empêcher l'aggravation des troubles :

a) le régime hypotoxique, facilitant le fonctionnement des émonctoires.

b) la médication désensibilisante — hyposulfite de magnésium.

c) l'opothérapie hépatique.

Le fait que ces médications ont eu souvent pour effet d'empêcher le passage d'une forme fruste à une forme à grand fracas, fait qu'on les conseille à titre préventif lors de la chrysothérapie même.

TRAITEMENT

Le premier principe qui doit guider le traitement des accidents hémorragiques de la chrysothérapie, quelle que soit leur allure clinique, c'est l'arrêt immédiat de l'administration de sels d'or auquel se surajoute l'intérêt de poursuivre pendant quelque temps le régime hypotoxique.

Des médications multiples ont été employées.

Nous ne signalerons que celles qui ont fait leurs preuves. Elles ont presque toutes une explication pathogénique :

1° La protéinothérapie (thérapeutique de choc) comme stimulant de l'hématopoïèse.

Ameuille et Braillon ont essayé le Dmelcos en intra-veineuses et ont obtenu : un résultat nul et un résultat favorable.

2° Les stimulants de la leucopoïèse surtout indiqués dans les syndrômes agranulocytaires.

Achard, Coste et Cohen ont aussi essayé des injections intra-musculaires quotidiennes de 5 cm³ d'une solution à 1 % de nucléinate de soude qui donnent vite des résultats remarquables: évolution clinique, amélioration hématologique rapide.

Sur le même principe, les auteurs cités employèrent l'abcès de fixation de l'injection de pyoformine — injection sous-cutanée de 2 ampoules de pyoformine, puis une ampoule quotidiennement. Son résultat fut: l'augmentation du nombre absolu des globules blancs sans accroître le pourcentage des polynucléaires neutrophiles.

3° On a combattu les accidents hémorragiques avec de l'anthéma, le chlorure de calcium. Les extraits de

plaquettes se sont montrés souvent efficaces.

4° Les transfusions sanguines, dit Julien, sont d'un grand secours. Chaque fois elles amèneraient un bien-être indiscutable et paraissent véritablement redonner de la vie. On atténue le shock au cours des transfusions par les injections intraveineuses d'hyposulfite de magnésium, par l'administration d'éphédrine.

5° Cette thérapeutique désensibilisante est d'ailleurs indiquée d'une façon autonome dans quelques cas où l'intolérance semble jouer un rôle primordial dans la détermination des accidents.

6° Les antianémiques, conseillés par Julien, les acides aminés avec le caséinate de fer et de cuivre ont donné des résultats probants.

7° La radiothérapie, sur les os longs stimule la leucopoïèse et modifient heureusement la formule leucocytaire. Son application est souvent malaisée au lit du malade. Elle doit être aussi précoce que possible si l'on veut augmenter les chances de réussite.

8° L'opothérapie hépatique.

Tous les auteurs insistent sur la valeur de cette thérapeutique et ceci pour la raison que dans les accidents de la chrysothérapie on incrimine plutôt une atteinte hépatique que rénale, contrairement aux opinions initiales.

9° L'opothérapie médullaire.

Ameuille et Braillon ont essayé des extraits de moëlle osseuse embryonnaire. Deux malades ont guéri. Un malade a eu pendant la convalescence une hyperleucocytose démesurée.

C'est une thérapeutique encore à l'étude.

On voit donc que chaque cas aura ses médications

propres : selon l'importance de l'hypoplaquettose de l'hypogranulocytose, de l'anémie, selon que l'on puisse envisager plutôt un phénomène d'intoxication, d'intolérance, de saturation; enfin selon l'intensité des phénomènes.

ÉTIOLOGIE

I. — Fréquence

Les accidents sanguins sont des accidents rares.

Plus fréquents cependant que les autres accidents (viscéraux et notamment rénaux), que peuvent engendrer les sels d'or.

Ces accidents sont répartis de la façon suivante (statistiques correspondant aux cas que nous avons relevé dans la littérature médicale :

a) Syndrômes agranulocytaires purs :

3 cas rapportés par Braillon,

7 par Ameuille et Braillon,

1 par Jacob et Donady,

1 cas de Dumont, Mollard et Pavie,

1 de Flandin, Escolier, Sassier et Jolly,

1 de Jacquelin et Allanie,

1 de Achard, Coste et Cohen,

1 de Chamband, Guinsbourg et Langlet.

Parlant de syndrômes agranulocytaires réalisés par les sels d'or, Braillon signale l'existence de 14 cas antérieurs.

b) Plus fréquents semblent être les accidents hémorragiques : P.-E. Weil et J. Bousser (en 1932) écrivaient avoir relevé dans la littérature 30 cas en tout (France et Etranger).

Nous avons pu relever les cas suivants :

Mollard et Bonafé: 1 cas.

Grimard: 1 cas.

Vignes: 1 cas.

Nicolas, Lebeuf et Charpy, 1 cas.

P.-E. Weil et Bousser: 4 cas.

P.-E. Weil: 1 cas.

Achard, Coste, Cohen: 1 cas. ●

Hudelo, Robut, Gueux: 1 cas.

Gougerot, Blum: 1 cas.

Eécher K.: 1 cas.

Vie B.: 1 cas.

Germer Kurt: 1 cas.

Raimondi et Sangiovani: 1 cas.

Amat: 1 cas.

c) Rares sont cependant les observations qui correspondent à des syndrômes d'aleucie hémorragique. Nous avons relevé dans la littérature 4 cas ainsi répartis:

Ameuille, Kudelski, Joseph: 1 cas.

Augeras, Guinsbourg: 1 cas.

Jullien: 1 cas.

Jacquelin Allanic: 1 cas.

d) Reste à signaler enfin l'observation de Coste qui correspondrait, selon cet auteur, à une leucémie aigue.

En somme, par ordre de fréquence, les accidents sanguins sont ainsi classés:

Accidents hémorragiques (purpura, thrombogénie essentielle).

Agranulocytose.

Aleucie hémorragique.

II. — Les sels d'or

Tous les sels d'or sont capables d'engendrer ces accidents sanguins. Nous relevons ainsi des accidents dus :

a) A la crisalbine :

Jacob et Donady.

Jacquelin (pour l'agranulocytose).

Mollard et Bonafé.

Ramond et Sangiovani (pour les accidents hémorragiques).

b) A l'allochrysine.

Laignel-Lavastine (purpura hémorragique).

c) A l'aurothioglucose.

Achard, Coste et Cohen (syndrome hémorragique).

Il est donc indiscutable que l'atome métallique de l'or est responsable des accidents.

III. — Doses

La dose ne semble pas non plus jouer un rôle dans la détermination des accidents. Ainsi P.-E. Weil et J. Bouser rapportent des cas qui éclatent à la suite de doses variables de sels d'or: 15 ctgr.; 80 ctgr.; 1,50 fr.; 12 gr. environ. La plupart des accidents graves ont été déclenchés par des doses totales très faibles variant entre 1 gr. et 4 gr. Par contre, il est d'observation courante de voir parfaitement tolérées de fortes doses et des quantités élevées de sels d'or. Cette variabilité de doses est illustrée par les multiples cas rapportés: Jacob et Donady : 1,30 gr., Jacquelin et Allanic : 1,65 gr., Achard, Coste et Cohen: 2,65 gr. de solganol plus 0,25 de crisalbine.

Par ailleurs il ne semble pas non plus que le taux de la dose isolée que l'on injecte ait un rôle détermi-

nant. Les accidents apparaissent à la suite de doses ne dépassant pas 0.10 (tous les auteurs); d'autres sont consécutifs, sans être plus fréquents, à la suite de doses aux environs de 0,50 (Ameuille et Braillon).

Les accidents se produisent aux doses les plus variables qui dépendent du seuil de toxicité, variable avec chaque sujet.

Ni les doses, ni le rythme d'injections ne donnent la clé du problème.

IV. — Conditions d'apparition

a) Au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire avant tout, les accidents surviennent surtout chez des sujets profondément infectés par le bacille de Koch avec mauvais état général et localisations viscérales multiples et graves. En somme plus fréquemment dans une tuberculose évolutive.

Ils ont été encore rapportés chez des tuberculeux avec lésions torpides, mais où un examen complet pouvait révéler des tares viscérales.

b) Consécutives à un traitement d'un rhumatisme: Achard rapporte deux cas.

La sensibilité des rhumatisants a été mise en évidence par Kurt, Sécher, qui comparent les effets des sels d'or d'une part chez les tuberculeux, d'autre part chez les rhumatisants. Sur 600 cas traités par la sanocrisine il rapporte un seul cas de thrombogénie à 220.000. Il en est autrement, dit l'auteur, chez les rhumatisants généralement plus sensibles au traitement que les tuberculeux. Sécher rapporte trois cas d'accidents hémorragiques à la suite de sanocrisine administrée chez des rhumatisants.

c) On a signalé enfin des accidents sanguins au

cours de :

Lupus érythémateux (1 cas de Vignes, 1 cas de Grimald);

Arthreopathie psoriasique (le cas de Nicolas Lebeuf, Charpy), traités par les sels d'or.

d) Enfin on a évoqué une fragilité constitutionnelle des organes hémopoïétiques.

OBSERVATION N° 1 (Jacob et Donady)

(Syndrome agranulocytaire)

Mme X..., âgée de 41 ans, entre le 3 décembre 1929 dans le service de M. Rist avec une tuberculose pulmonaire unilatérale gauche paraissant peu évolutive. On institue un traitement par les sels d'or: tous les 4 ou 5 jours, d'abord 5 cg., 10 cg., puis dernières piqûres de 15 cg. qui portaient la dose totale à 1 gr. 30 en 12 piqûres réparties sur 67 jours.

Au cours du traitement résultat sensible sur l'état général; aucune intolérance.

Or, le 9 février 1930: frissons, céphalée intense avec prostration, température à 38° 2-40° 6, gorge douloureuse et, dans les jours qui suivent, il s'accuse une angine à tendance œdémateuse d'une gravité particulière.

La température se maintient pendant 11 jours aux environs de 40°. Poids, 110-120; albumine, 0,25; teint pâle, terreux, pas d'ictère.

Rien de viscéral, pas de changement des lésions pulmonaires, le foie est normal, rate non hypertrophiée, pas d'adénopathies, hémoculture négative, B. W. négatif, examen de l'exsudat angineux: cocci banaux.

L'examen du sang :

Hématies: 406.000.

Leucocytes: 1.000, ainsi répartis:

Eosinophiles: 1.

Basophiles: 1.

Neutrophiles: 1.

Lymphocytes: 27.

Moyens mono: 50.

Grands mono: 20.

Les derniers jours apparaît une ulcération amygdalienne gauche recouverte d'une fausse membrane grisâtre.

La mort survient le 11^e jour de la maladie. Pas d'autopsie.

OBSERVATION N° 2 (Jacquelin et A. Allanic)

(Syndrome érythrocytaire tendant vers l'éleucolie)

Mlle M..., 18 ans, consulte pour la première fois l'un de nous le 12 juillet 1929 pour l'hémoptysie tuberculeuse d'abondance moyenne et continue à une période d'imprégnation d'une durée de 2 mois environ. Aucun antécédent héréditaire, ni personnel. A commencé à maigrir. Elle ne semble avoir ni fièvre, ni toux; l'hémoptysie est survenue dans un état de santé relativement conservé. L'examen clinique montre l'existence d'un foyer congestif discret au sommet gauche.

Aucun signe d'anémie.

La coloration de la peau est normale. L'exploration des aires ganglionnaires ne révèle pas d'adénopathies, la rate n'est pas hypertrophiée. On décide un traitement aux sels d'or.

Une série d'injections intra-veineuses de crisalbine. Chaque semaine doses croissantes de 10, 15, 20, 25 cg. Cette dernière dose n'est pas dépassée, la dose totale pendant la série est de 3 gr. Sous l'influence du traitement, évolution favorable. En novembre 1930, la malade engraisse de plusieurs kilos. Etat général excellent. Revue en avril 1931, son aspect est floride.

Mais par prudence ont fait une nouvelle cure de crisalbine avec une progression plus lente. 2 fois la dose de 10 cg., 2 fois celle de 15 cg., 2 fois celle de 20 cg., et on continue 25 cg. par semaine. Neuf injec-

tions sont ainsi pratiquées jusqu'au 12 juin où le total de 1,65 gr. pour cette nouvelle cure est atteint.

Mais à cette date, la malade revenant pour une injection nous frappe par son teint pâle, subictérique, par la décoloration de ses muqueuses, par l'expression de lassitude.

A l'examen des poumons, aucune aggravation, aucune extension des lésions tuberculeuses, ni sucre, ni albumine dans les urines. Le 17 juin, la malade est revue. L'auscultation du cœur fait entendre un souffle anémique et l'examen du sang donne:

Coagulation normale de durée: 9 minutes.

Caillot rétractile, pas de sédiments, pas de redissolution secondaire du caillot.

Temps de saignement augmenté: 6 minutes et demie.

Numération globulaire:

Hématies: 2.550.000.

Leucocytes: 3.100.

Hémoglobine: 45 %.

Pourcentage leucocytaire:

Polynucléaires: 20.

Mononucléaires: 31.

Lymphocytes: 49.

Eosinoniles: 0.

Myélocytes: 0.

Hématies nucléées: 0.

Urée sanguine: 0,35.

B.W.: négatif.

Traitement: Sérum hémopoiétique (2 ampoules par jour en injections) et foie de veau cru.

Malgré le traitement, l'anémie s'accroît, l'état s'aggrave.

Le 8 juillet on relève:

Hématies: 1.966.000.

Leucocytes: 2.500.

Hémoglobine: 35 %.

Formule leucocytaire:

Polynucléaires: 12.

Mononucléaires: 33.

Lymphocytes: 55.

Eosinophiles: 0.

Myélocytes: 0.

Le 10 juillet nouvelle hémorragie très abondante, la malade reste alitée dans un état de prostration compl. Pas d'adénopathies mais l'haleine est fétide et il existe un certain degré de gingivite et de stomatite non ulcéreuse.

Le 15 juillet l'examen du sang donne:

Hématies: 1.800.000.

Leucocytes: 1.650.

Hémoglobine: 30 %.

Formule leucocytaire:

Poly: 7.

Mono: 35.

Lymphocytes: 58.

Eosino: 0.

Myélocytes: 0.

Hématies nucléées: 0.

La malade meurt le 20 juillet, l'autopsie n'est pas pratiquée.

OBSERVATION N° 3

par MM. Ameuille, Kudelski et Joseph

(*Aleucie hémorragique*)

Gr... Charles, tailleur, 22 ans, atteint de tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire bilatérale et pour laquelle un traitement par la crisalbine est institué le 23 novembre 1932 au centre de triage de l'Hôpital Cochin.

Une première série de 10 gr. de crisalbine au rythme de 2 injections de 50 cg. 2 fois par semaine est parfaitement supportée. Amélioration.

Deuxième série le 1^{er} avril 1933, la seconde série ne comporte que 5 injections de 50 cg.

Les premiers troubles ne surviennent que quelques jours après les dernières injections, le malade ayant alors reçu la dose totale de 2,5 gr. de crisalbine dans cette seconde série.

Il s'agit de petits accidents hémorragiques pendant plus d'un mois, ne retiennent guère l'attention du malade. De petites épistaxes quand le malade se moue, quelques taches purpuriques. Deux mois après, abolition de l'état général et le malade entre à l'hôpital le 13 juillet 1933.

Aspect de grande anémie, pâleur extrême avec décoloration des muqueuses, asthénie considérable, atrophie d'abord, amblyopie, céphalée et veruges. Pouls systolique de la pointe, tachycardie à 120, tension artérielle 10/5, anorexie et vomissements, pas de modification du foie, ni de la rate.

Température à 37° 4.

Examen hématologique du 19 juillet:

Hématies: 1.266.000.

Leucocytes: 2.000.

Plaquettes: 1.500.000.

Hémoglobine: 60 %.

Formule leucocytaire:

Polyneutrophiles: 8.

Eosinophiles: 2.

Lymphocytes: 58.

Mononucléaires: 32.

Pas d'hématies nucléées ni de myelocytes.

Temps de saignement: 6'.

Temps de coagulation: 8' ; mais irrétracilité et redissolubilité du caillot.

On observe le signe du lacet.

Nous donnons ci-après un tableau des examens successifs:

	Hématies	Leucocyte	Plaquet.	Neutro	Eosino	Baso	Lympho	Mono	Myelo
19-7	1.260.000	2.000	150.080	8	2	0	58	32	0
22-7	1.220.000	3.500	42.140	10	1	0	65	21	1
25-7	1.110.000	2.400	42.140	11	1	0	60	22	2
29-7	910.000	1.540	42.140	20	1	0	58	22	2
1-8	1.090.000	1.300	52.000	26	1	0	47	27	2
3-8	1.110.000	2.000	52.000	34	1	1	45	20	2
(av. radioth.)									
3-8	1.300.000	2.900	54.800	35	2	1	35	22	6
(après radioth.)									
6-8	680.000	4.300	54.800	34	2	1	44	22	6

L'hépatothérapie, les injections de moëlle osseuse, les nucléinates de soude, sans résultats. Aggravation des signes cliniques, fièvre à 39°, pas d'autre hémorragie, délire, mort subite par syncope le 6 août, deux mois et demi après le début du premier accident. Anémie à 680.000, aucune modification des signes pulmonaires pendant toute l'évolution.

A l'autopsie, cœur pâle et flasque, rate, 170 gr.; foie, 1.500 gr.; les viscères et les reins ont un aspect normal.

OBSERVATION N° 4

P.-E. Weil et J. Bousser

Syndrome hémorragique

Roud... Jean, 18 ans, imprimeur, entre dans le service pour tuberculose pulmonaire en février 1930. Hémoptysie légère réduite à quelques crachats sanguinolents. Le 8 avril 1932, petite hémoptysie, poussées évolutives du côté droit. Le 25 avril on commence un traitement par la crisalbine intra-veineuse. Le 26 injection de 5 cg.

Le 28, épistaxis légère. La crisalbine est suspendue, le 30 avril, hémoptysie légère, le 2 mai, hémoptysie de 250 cc. environ de sang rouge, deux heures

après nouvelle émission de sang noirâtre: 250 gr., rejets avec des efforts de vomissement, le foie et la rate normaux, temps de saignement 4', temps de coagulation 16' avec sédimentation du caillot au 1/4 et rétraction faible. Le signe du lacet négatif.

La cuti-réaction avec une solution de crisalbine à 5 % est négative; l'intra-dermo-réaction est positive sous forme d'une papule erythémateuse apparue 24 heures après l'injection ayant persisté 3 jours. Pas de précipitines dans le sérum.

Globules rouges: 4.450.000.

Hémoglobine: 75 %.

Valeur globulaire: 0,84.

Globules blancs: 7.700.

Hématoblaste: 230.000.

Polynucléaires: 53 %.

Eosinophiles: 5.

Lymphocytes: 5 %.

Moyens mono: 16.

Grands mono: 6.

Myélo neutro: 8.

Métamyélo: 7.

Evolution: pas de nouvelle hémorragie. Le 20 mai temps de saignement: 6' et 8'. Temps de coagulation 9' et 13'. Signe du lacet négatif.

Antécédents: tendance hémorragique personnelle très nette, épistaxis légères dès le jeune âge, gingivorragie, saigne assez longtemps après une coupure. Mêmes tendances hémorragiques chez sa mère: règles qui durent 8 jours, abondantes, gingivorrages, ecchymoses faciles.

OBSERVATION N° 5 (Dr. Coste) (*Leucémie aigue postchrysoth.*)

X..., 37 ans, est atteint de tuberculose pulmonaire diagnostiquée au début de décembre 1933. Une radiographie à cette date montre l'existence dans le lobe supérieur du poumon droit d'une cavité de dimen-

sions moyennes, les restes du champs pulmonaire paraît intact. L'expectoration est bacillifère; ce malade est traité en ville par des injections de miosulfate double d'or et de sodium, il en reçoit 3 gr. en tout à raison de 2 injections par semaine. Les doses injectées sont d'abord de 10 cg., puis de 25, les deux dernières injections sont de 50 cg.; l'aurothérapie bien supportée au début, déclenche après la dernière injection des accidents d'intolérance.

C'est pour cela que le malade est envoyé à l'hôpital Cochin. L'examen, quelques heures après l'admission met en évidence :

1° Une éruption purpurique siégeant sur le tronc, l'abdomen et les membres; éruption de pétéchies et de taches purpuriques plus ou moins volumineuses.

2° Une érythrodermie desquamative de la face.

3° Une stomatite et une angine diffuse accompagnée de troubles fonctionnels.

4° Température à 40°.

5° Le foie et la rate de dimensions normales.

Devant ce tableau on porte le diagnostic de syndrome agranulocytaire probable. On décide de faire un examen hématologique complet le lendemain matin.

Pendant la nuit, agitation intense et une hémorragie intestinale abondante. Le lendemain à 9 heures, état grave. Prélèvement du sang à pipette est impossible. On peut faire un clatement sur lame. Mort quelques minutes après.

Examen de la lame: très grand nombre d'éléments blancs, de 4 à 8 en moyenne par champ microscopique. A côté de gros mononucléaires que l'on ne peut classer (le protoplasme a disparu) grand nombre de cellules-souches typiques.

Résultats de l'hémogramme:

Cellules indifférenciées: 3.

Cellules illisibles paraissant se rapprocher des cel-

lules souches: 28.

Monocytes: 19.

Lymphocytes: 5.

Cellules de Türk: 6.

Myélocytes neutrophiles: 2.

Cellules de Rieder: 2.

Polynucléaires neutrophiles: 1.

Polynucléaires éosinophiles: 0,5.

Hématies nucléées: 1.

Nombreux amas de plaquettes.

Conclusion: Malade tuberculeux cavitaire unilatéral traité par les sels d'or qui a présenté des accidents d'ordre sanguin à évolution à peu près suraigue.

Cliniquement on pensait à un syndrome agranulocytaire d'origine aurique. L'examen du sang montre une leucémie à cellules souches.

M. P.-E. Weil a bien voulu examiner les étalements sanguins et affirme le diagnostic de leucémie aigue.

CONCLUSIONS

1) Les accidents sanguins au cours de la chrysothérapie sont une éventualité rare, mais toujours à redouter.

2) Ils peuvent réaliser par ordre de fréquence:

Un syndrome hémorragique,

Un syndrome agranulocytaire,

Une oleucie hémorragique.

On a rapporté un cas de leucémie aiguë.

3) Les examens hématologiques au cours de la chrysothérapie dépistent des syndrômes frustes : des poussées d'éosinophilie; une hypoglobulie, une hypoplaquettose, une inversion de la formule blanche.

4) Etiologiquement ni la variété des sels d'or, ni la dose, ni le rythme d'administration ne peuvent expliquer l'éclosion de ces accidents.

5) Ils se voient au cours de toute chrysothérapie, qu'elle soit une arme thérapeutique contre la tuberculose, ou contre le rhumatisme, le lupus érythémateux, l'arthropathie psoriasique.

6) Le mécanisme qui détermine ces accidents est encore discuté: l'intoxication tuberculinique délaissée on invoque: un mécanisme par intoxication métallique, par intolérance, par biotropisme, ou par satu-

ration.

7) La prophylaxie commande la surveillance clinique et hématologique au cours de la chrysothérapie; on y adjoindra le régime hypotoxique, une médication désensibilisante, l'opothérapie hépatique.

8) De multiples médications ont été proposées une fois les accidents éclos. Ce sont: la protéinothérapie, les stimulants de la leucopoïèse, les antihémorragiques, la transfusion sanguine, la radiothérapie, l'opothérapie hépatique et médullaire.

Permis d'imprimer

vu le doyen; ROUSSY vu le recteur ; CHARLETY

Professeur, M, Tanon

Les accidents sanguins de la Chrysotherapie

Thèse par Nicim Mairof Beraka

BIBLIOGRAPHIE

- Achard (Ch.), Coste (F.) et Cohen (R.). — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or. (*Bull. mens. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*), séance du 22-4-32.
- Ameuille (P.), Kudelski (Ch.) et Joseph (R.). — Aleucie hémorragique d'apparition retardée observée au cours d'un traitement par la chrysalbine. (*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 1-12-33, n° 31).
- Armand-Delille, Garois et Bayle. — Intoxications auriques graves avec manifestations cutanées et modifications sanguines malgré l'emploi de doses faibles. (*Soc. de Pédiatrie de Paris*, séance du 20-12-32, *Revue Française de Pédiatrie*, n° 1, T. IX, 1933).
- Angeros et Guinsbourg. — Aleucie hémorragique agranulocytose post-chrysothérapique). (*Soc. Française d'Hématologie*, séance du 1^{er} juin 1932).
- Ameuille-Braillon. — 7 cas de syndrômes agranulocytaires auriques. (*Bulletin mens. des Hôpit. de Paris*, n° 32, 13-12-32).
- Braillon. — Agranulocytose au cours de l'auro-thérapie. Guérison. Reprise de l'aurothérapie sans incidents. (*Soc. fr. d'Hématologie*, 5-2-34, *Le Sang*, 1934, n° 3).
- Braillon. — Eruption bulleuse et désordres sanguins après chrysothérapie. (*Soc. Fr. Hématologie*, 5-12-33, *Le Sang: biologie et pathologie*, n° 2, 1933).

Couteno. — Sur l'activité thérapeutique de l'or colloïdal et son action sur les globules blancs du sang. (*C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1925, XCII).

Coste (M.). — Un cas de leucémie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë observée chez un tuberculeux pulmonaire traité par les sels d'or. (*Bull. mens. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 10, 26-3-34).

Courtois. — Anémie pernicieuse aplastique au cours du traitement chrysothérapique. (*Soc. belge d'Et. sur la Tuberculose*, séance du 1-12-32, in *Bruxelles Méd.*, n° 14, 5-2-33).

Choband, Guinsbourg et Langlet. — Un cas de syndrome agranulocytaire aurique fruste. (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 3-11-1933, n° 27, 13-11-1933).

Chevallier (P.). — Les aplasies sanguines. (*Paris méd.*, 5-8-1933, n° 31).

COTTARD (P.). — Etude expérimentale de l'action de différents sels d'or sur le sang. (*Soc. Biol.*, 1-12-1934, *Sang*, n° 4, 1935).

Debenedetti (L.-R.). — Accidents consécutifs à la chrysothérapie. Infections sanguines après transfusions sanguines. (*Art Médical*, n° 182, 30-4-1934).

Dumarest (F.), Mollard (H.), Pavie (P.). — Les modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie. (*C. R. Société de Biologie*, 107, 30 juin 1934).

Duron. — Etude de la vitesse de sédimentation de 38 cas de tuberculose pulmonaire traités. (*Bul. Méd.-climatologique de Cambo*, n° 25).

Emile-Weil (P.). — Le grand purpura hémorragique d'origine aurique. (*Paris Médical*, 1-8-1931, pages 102-104).

Emile-Weil (P.) et Bousser (J.). — Nouveaux cas d'ac-

cidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie. (*Le Sang*, n° 7, 1932).

Flandin (Ch.), Escolier (A.), Sassier (P.) et Joly (F.). — Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire. (*Bull. mens. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 14, 8 mai 1933).

Galavielle (R.). — Contribution à l'étude de l'agranulocytose et des syndrômes agranulocytaires. (*Thèse de Montpellier*, 1930).

Gougerot et Blum. — Syndrome hémogénique (hémorragique et purpurique) déclenché tradivement par l'or. (*Bull. Soc. dermat. et syph.*, juin 1933).

Germer, Kurt. — Les plaquettes sanguines chez les malades traités par la sanocrisine. (*U.F.L.*, 1934).

Jacob et Donady. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la chrysalbine. (*Bull. mens. Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 54, pages 798-802, 19 mai 1930).

Jacquelin et Allanic. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique. (*Bull. mens. Soc. méd. Hôp. de Paris*, n° 48, pages 539-47, 2 mai 1932).

Jullien (W.). — Remarque sur les modifications sanguines au cours de la chrysothérapie. (*Revue de la tuberculose*, n° 2, février 1934, séance du 9-11-1933).

Jullien. — L'examen du sang au cours de la chrysothérapie. (*Rev. prat. de Biologie appl.*, n° 8, août 1934).

Jullien (W.). — Aleucie hémorragique observée au cours d'un traitement par la chrysalbine. — Evolution favorable. (*Soc. méd. Hôp. Paris*, n° 4, 12 février 1934).

Jacquelin (André). — Les sels d'or dans la tuberculo-

- se pulmonaire. (Extrait de la *Médecine internationale*, 1933.)
- Knud Sécher. — Les états hémorragiques post-auriques. (*Sang*, n° 7, 1934).
- Lévi (G.). — L'épreuve de sédimentation des hématies au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Tunisie méd.*, n° 26, février 32).
- Noël (A.). — Purpura hémorragique mortel au cours de la chrysothérapie. (*Normandie médicale*, n° 5, avril 1934).
- Papowsky. — Incoagulabilité sanguine in vitro par les sels d'or. (*Gaz. des Hôp.*, n° 53, 25 juillet 1934).
- Stéphanie (I.) et Delore (G.). — Effets de la sanocricisine sur la résistance générale des tuberculeux pulmonaires exprimés par les variations de la formule du sang d'Armeth. (*Progrès médical*, n° 40, 3 octobre 1931).
- Wmilovici. — Les accidents mortels de la chrysothérapie. (*Thèse de Paris*, 1935).